

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-107641

(43)Date of publication of application : 19.04.1994

(51)Int.Cl.

C07D231/56  
B01J 27/122  
// C07B 61/00

(21)Application number : 04-259940

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 29.09.1992

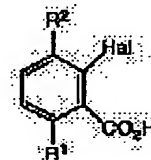
(72)Inventor : IKUTA MASANORI  
KATO NOBUYUKI  
MIMURA TAKASHI  
SUGAYA TORU  
KASAI MASAJI  
TOMIOKA SHINJI

## (54) PRODUCTION OF 1-@ (3754/24) 2-CARBOXYPHENYL)INDAZOLE DERIVATIVE

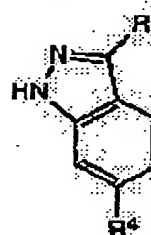
## (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a large amount of the subject compound useful as an intermediate for synthesizing a pyrazoloacridone derivative having antitumor activity by reacting a nitroindazole derivative with a benzoic acid derivative in the presence of a copper halide.

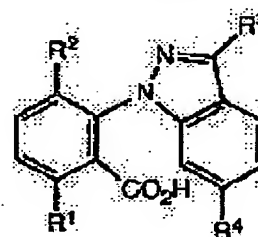
**CONSTITUTION:** A compound of formula I (R1 and R2 are H, hydroxy, lower alkoxy or benzyloxy; Hal is halogen) is reacted with a compound of formula II [R3 is CH2X (X is H, hydroxy, lower alkoxy or benzyloxy) or OC(O)R5 (R5 is lower alkyl); R4 is H or nitro] in the presence of a monovalent copper halide (e.g. copper iodide) and a base (e.g. potassium carbonate) in a solvent (e.g. N,N-dimethylformamide) at 50-120° C to give the objective compound of formula III. The amount of the compound of formula II to be used is 1-1.5 equivalent based on the compound of formula I, the amount of the copper halide is 0.01-0.5 equivalent and the amount of the base is 1-2 equivalents.



I



II



III

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

25.12.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3059007

[Date of registration]

21.04.2000

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

(10)日本特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-107641

(43)公開日 平成6年(1994)4月19日

(51)IntCl <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C07D 231/66				
B01J 27/122		X 8342-4G		
// C07B 61/00	300			

審査請求 未請求 請求項の数1(全4頁)

(21)出願番号 特願平4-259940

(22)出願日 平成4年(1992)8月29日

(71)出願人 000001029

協和薬機工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72)発明者 生田 昌徳

大阪府堺市今池町1-2-3

(72)発明者 加藤 信行

大阪府堺市北清水町1-2-13

(72)発明者 三村 孝

大阪府河内長野市上原町581

(72)発明者 菅谷 亨

奈良県奈良市三郷町898-2-601

(72)発明者 河西 政次

神奈川県藤沢市鵜沼松ヶ岡3-12-15

最終頁に続く

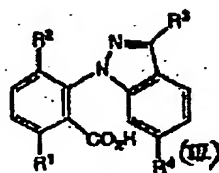
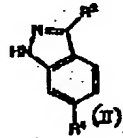
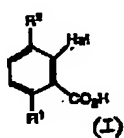
(54)【発明の名称】 1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体の中間体として有用な1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造方法を提供する。

【構成】 式(I)の化合物と式(II)の化合物とをハロゲン化銅(1価)の存在下に反応させて式(III)の1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体を製造する方法。

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表し、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>3</sub>、X(Xは水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシ)または-OC(O)R<sup>5</sup>(R<sup>5</sup>は低級アルキル)を表し、R<sup>4</sup>は水素またはニトロを表し、Halはハロゲンを表す]

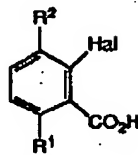


1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 (I)

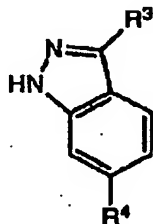
【化1】



(I)

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表し、Hal はハロゲンを表す) で表される化合物と式 (II)

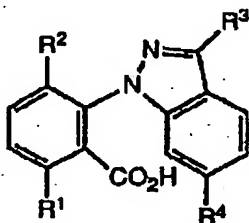
【化2】



(II)

(式中、R<sup>3</sup> は、-CH<sub>2</sub>X (式中、X は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表す) または -OC(O)R<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup> は低級アルキルを表す) を表し、R<sup>4</sup> は水素またはニトロを表す) で表される化合物とをハロゲン化銅 (1 価) の存在下に反応させることを特徴とする式 (III)

【化3】



(III)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は前記と同義である) で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造方法に関する。本発明により製造される化合物は抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体の中間体として有用である。

【0002】

【従来の技術】抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体の合成中間体である 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造方法において、2-ハロゲン安息香酸類とインダゾール類とを触媒として酸化銅

2

(2 価) の存在下に反応させることが知られている (特開平 2-76878 号公報)。

【0003】しかしながら、この方法では化合物を得る際の反応温度が高温で行われるため、大量生産の製造法としては格別の反応装置を要し、実用的ではない。

【0004】

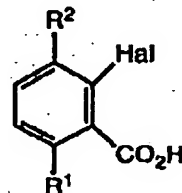
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体の中間体を大量に製造するための簡便な製造方法を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、式 (I)

【0006】

【化4】

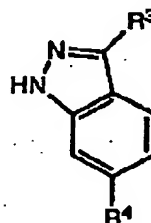


(I)

【0007】(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表し、Hal はハロゲンを表す) で表される化合物 [以下、化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である] と式 (II)

【0008】

【化5】



(II)

【0009】(式中、R<sup>3</sup> は、-CH<sub>2</sub>X (式中、X は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表す) または -OC(O)R<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup> は低級アルキルを表す) を表し、R<sup>4</sup> は水素またはニトロを表す) で表される化合物とをハロゲン化銅 (1 価) の存在下に反応させることを特徴とする式 (III)

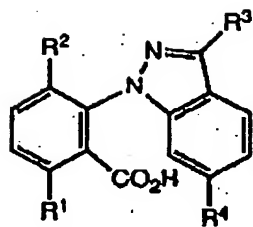
【0010】

【化6】

30

40

50



(III)

【0011】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同義である)で表される1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造方法に関する。

【0012】ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の定義中、低級アルキルおよび低級アルコキシのアルキル部分は、直鎖または分岐状の炭素数1~4の例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが包含される。また、式(I)においてHa1で示されるハロゲンは塩素、臭素、ヨウ素の各原子がそれぞれ包含される。

【0013】以下、本発明について詳細に説明する。原料化合物(I)および(II)は、公知の方法(特開平2-76878号公報)に準じて製造することができる。反応は化合物(I)および1~1.5当量の化合物(II)を塩基およびハロゲン化銅(1価)の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド、ニトロベンゼン等の不活性溶媒中50~120℃、好ましくは80~110℃で3~9時間反応させることにより化合物(III)を得ることができる。

【0014】塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等があげられ、化合物(I)に対して1~2当量用いられる。ハロゲン化銅(1価)としては塩化銅(1価)、臭化銅(1価)、ヨウ化銅(1価)があげられ、化合物(I)に対して0.01~0.5当量で好ましくは0.05~0.1当量用いられる。

【0015】上述した製造方法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。

【0016】このようにして得られる化合物(III)から、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体を合成することができる(特開平2-76878号公報)。以下に本発明の実施例及び参考例を示す。

#### 【0017】

##### 【実施例】

実施例1: 1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール(化合物1)

【0018】3-メチル-6-ニトロインダゾール16g、2-ブロモ-6-メトキシ安息香酸20g、炭酸カリウム13.4gおよびヨウ化銅(1価)1.48gをN,N-ジメチルホルムアミド300ml中90~100℃で5時間攪拌した。反応液を冷却後、析出した黄色結晶を濾取し370mlの水に溶解後、濃塩酸でpH1に調整した。析出した結晶を濾取し100mlの水で洗浄後乾燥し、化合物1を25.25g(収率89.2%)得た。

【0019】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.59(3H, s), 3.92(3H, s), 7.30(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.33(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.67(1H, dd,  $J=8.1, 8.2\text{Hz}$ ), 8.04~8.14(2H, m), 8.25(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )

EI-MS( $m/z$ ): 327( $M^+$ );  $C_{16}H_{13}NO_6=327$

【0020】実施例2、3、4: 第1表に示すように触媒(その使用量)、溶媒、反応温度および反応時間を変えた以外は実施例1と同様に反応を行い、化合物1を得た。その結果を第1表に示す。

#### 【0021】

##### 【表1】

第 1 表

	触媒 (mol%)	溶 媒	反応温度 (℃)	反応時間 (h)	収率 (%)
実施例 2	CuCl (9)	DMF	100	7.5	66.1
実施例 3	CuBr (9)	DMF	100	7.5	71.8
実施例 4	CuCl (9)	PhNO <sub>2</sub>	100	7.5	34.1
比較例 1	CuO (9)	DMF	100	18.0	— (原料回収)

{ CuCl : 塩化銅,    CuBr : 臭化銅  
 DMF : N,N-ジメチルホルムアミド,    PhNO<sub>2</sub> : ニトロベンゼン }

【0022】比較例1: 第1表に示すように触媒(その使用量)、溶媒、反応温度および反応時間を変えた以外は実施例1と同様に反応を行った。その結果を第1表に示す。

【0023】

【発明の効果】本発明によれば、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体の中間体として有用な1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体を簡便かつ大量に製造できる。

フロントページの続き

(72)発明者 富岡 新二  
和歌山県橋本市隅田町下兵庫690-4